



Reporte preliminar del efecto farmacológico agudo del sildenafil en la hipertensión arterial pulmonar de orígenes diversos

René Narváez D,* Joel Dorantes G,* Pablo Hernández R,** Enrique Asensio L,** Arturo Orea T,** Verónica Rebollar G,** Lilia Castillo,* Jaime Galindo U,** Jorge Oseguera M**

RESUMEN

Antecedentes: el manejo de la hipertensión arterial pulmonar depende de su origen. El sildenafil, un inhibidor selectivo de fosfodiesterasa 5, puede ser útil en el tratamiento de esta enfermedad.

Objetivo: evaluar el efecto farmacológico agudo del sildenafil en la hipertensión arterial pulmonar con orígenes diferentes.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio prospectivo, lineal y controlado, en el que se comparó la capacidad del sildenafil para modificar las presiones pulmonares con el oxígeno y la adenosina.

Resultados: se practicaron 14 cateterismos cardíacos derechos en pacientes con hipertensión pulmonar de diversos orígenes. El ecocardiograma mostró una presión sistólica pulmonar (PSAP) promedio de 84.2 ± 21.3 mmHg. El sildenafil bajó esta presión de 77.6 ± 22.4 mmHg basales a 59.8 ± 21.9 mmHg ($p > 0.001$). La disminución fue significativamente mayor al compararse con la presión basal y con las reducciones inducidas por el oxígeno (71.5 ± 20.5 mmHg) y la adenosina (73.6 ± 22.4 mmHg). Esta disminución supone 24.6% para la presión sistólica pulmonar, 27.2% para la diastólica y 25.4% para la presión arterial pulmonar media. Las resistencias pulmonares descendieron, en promedio, 200 dinas/seg ($p < 0.001$).

Conclusión: el sildenafil es un medicamento útil en el tratamiento agudo de la hipertensión pulmonar de diferentes orígenes, ya que disminuye significativamente las cifras de presión sistólica pulmonar, la presión media y las resistencias pulmonares sin modificar las sistémicas. Puede ser una alternativa en el reto farmacológico, pero su efecto como terapia a largo plazo aún debe evaluarse.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, sildenafil, tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

ABSTRACT

Background: Pulmonary artery hypertension has several aetiologies and its treatment depends upon them. Sildenafil, a selective inhibitor of 5-phosphodiesterase, might be useful in the treatment of diverse aetiologies pulmonary artery hypertension.

Objective: To assess the acute pharmacological effect of sildenafil on pulmonary artery hypertension of different causes.

Patients and methods: A prospective, linear and controlled study in order to compare sildenafil's ability to modify pulmonary artery pressures against oxygen and adenosine was carried out.

Results: We performed 14 right heart catheterizations among patients with pulmonary artery hypertension of different aetiologies. Echocardiogram showed a mean pulmonary artery hypertension of 84.2 ± 21.3 mmHg. Sildenafil reduced PASP from 77.6 ± 22.4 mmHg to 59.8 ± 21.9 mmHg ($p > 0.001$). This reduction was significantly higher when compared to the reductions achieved with oxygen (71.5 ± 20.5 mmHg) and adenosine (73.6 ± 22.4 mmHg). The PASP achieved with sildenafil represents a 24.6% reduction, a 27.2% for diastolic PAP and a 25.4% reduction for mean PAP. Vascular lung resistances diminished about 200 dynes/seg ($p < 0.001$).

Conclusion: Sildenafil is a useful medication for the treatment of pulmonary artery hypertension from different aetiologies, since it significantly lowers PASP, mean PA pressure and vascular lung resistances without modifying systemic resistances. It can be useful as a part of the pharmacological challenge test. Its usefulness as a long-term therapy needs to be evaluated.

Key words: pulmonary hypertension, sildenafil, pulmonary artery hypertension treatment.

* Laboratorio de hemodinámica.

** Departamento de cardiología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. René Narváez David. Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, México, DF, CP 14000. Teléfono/fax: (525) 56553306.

E-mail: drrene@hotmail.com

Recibido: enero, 2006. Aceptado: marzo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La hipertensión arterial pulmonar primaria es un padecimiento poco común. Ocurre en una a dos personas por cada 1'000,000,¹ aunque con frecuencia pueden encontrarse formas secundarias en pacientes con enfermedades de la colágena, tromboembolia pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, padecimientos cardíacos valvulares o musculares, VIH y trastornos hepáticos, entre otros.^{2,3}

La hipertensión arterial pulmonar se distingue por la elevación crónica de la resistencia vascular de los pulmones y se define como una presión media mayor de 25 mmHg en reposo y 30 mmHg en ejercicio.¹ Al examen histopatológico se observan varias lesiones: hipertrofia muscular de arterias musculares pequeñas, fibrosis de la íntima, lesiones plexiformes, trombóticas y venooclusivas.^{4,5}

Pese a su baja incidencia, es una enfermedad grave, en la que el origen primario o secundario conlleva diferencias en las opciones de manejo. No obstante la diversidad de estas opciones, la respuesta al tratamiento estriba, en gran medida, en el comportamiento hemodinámico, dependiente, a su vez, de las características histológicas de los lechos vasculares pulmonares.⁶

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, observacional, descriptivo, con base en intención de tratamiento, de una serie de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que fueron referidos al departamento de cardiología y al laboratorio de hemodinámica para evaluar las condiciones y el comportamiento de la hemodinámica pulmonar por hipertensión arterial pulmonar diagnosticada clínicamente y por ecocardiograma.

Protocolo de cateterismo

Se colocó un catéter Cournand en la arteria pulmonar derecha en la zona 3 de West, siguiendo la técnica convencional de Seldinger. Se midieron las presiones sistólicas y diastólicas auriculares y ventriculares derechas y del tronco de la arteria pulmonar. Se introdujo el catéter hasta obtener la presión capilar pulmonar y después se retiró para calcular la presión arterial pulmonar en una de las ramas principales bajo estimulación farmacológica. Se siguió esta secuencia: se aplicó oxígeno por las puntas nasales a 5 litros por minuto durante 10 minutos, se calcularon los cambios en la presión arterial pulmonar; después se administró adenosina en dosis de 6 mg por vía intravenosa y se volvieron a hacer las mediciones. Por último, se dieron 100 mg de sildenafil por vía sublingual, se estimaron las presiones a los 5, 10, 20, 30 y 40 minutos,

y se registraron las curvas de presión en los diferentes momentos.

Se tomaron gasometrías antes y después de la aplicación de cada fármaco para el cálculo de las resistencias vasculares pulmonares.

Se revisaron los expedientes de cada paciente para obtener los datos siguientes: placa de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, pruebas de función respiratoria, gamagrama ventilatorio-perfusorio pulmonar y angiografía pulmonar en los casos en que estaba indicada por sospecha de tromboembolismo pulmonar crónico.

RESULTADOS

Durante un año se realizaron estudios de reto farmacológico en hipertensión arterial pulmonar a 14 pacientes, de los cuales nueve eran mujeres (64.3%) y cinco hombres. La edad promedio fue de 46.4 ± 12 años. En la figura 1 se muestran los orígenes de la hipertensión arterial pulmonar. Entre las causas reumatológicas o del tejido conectivo reportadas se encontraron la enfermedad mixta del tejido conectivo (dos pacientes), artritis reumatoide (dos), esclerodermia (uno), dermatomiositis (uno) y CREST (uno).

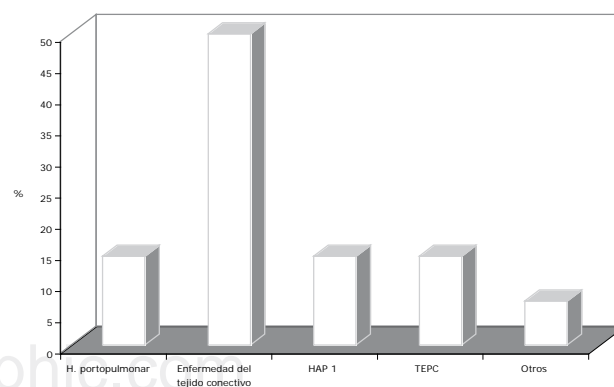


Figura 1. Causas del estudio debido a hipertensión pulmonar.

En el cuadro 1 se enlistan los hallazgos de las pruebas previas al cateterismo. En la mayor parte de los casos la historia clínica y la exploración física sugirieron la existencia de hipertensión pulmonar, ya que la tasa de alteraciones en las pruebas paraclínicas es en promedio baja. Los ecocardiogramas mostraron una presión sistólica pulmonar promedio de 84.2 ± 21.3

mmHg, que no representó una diferencia significativa con el promedio de la presión sistólica medida por cateterismo (77.5 ± 23.3 mmHg, $p = 0.2$).

Cuadro 1. Pruebas diagnósticas previas al cateterismo

	Frecuencia, n (%)
Género (masculino)	5 (35.7)
Infiltrados pulmonares	1 (7.1)
Fibrosis pulmonar	3 (21.4)
Crecimiento del arco pulmonar	7 (50)
Cardiomegalia	6 (42.9)
Restricción	7 (50)
Obstrucción	5 (46.2)
Mixto	6 (46.2)
TEP por gammagrama	1 (7.1)
BRD	6 (42.9)
Crecimiento AD	2 (14.3)
Crecimiento VD	3 (21.4)
S1Q3T3	4 (30.8)
Angiografía pulmonar anormal	2 (14.3)

En la figura 2 se observa el comportamiento de las presiones pulmonares medias durante el reto farmacológico. Se encontró una reducción de las cifras de presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media con oxígeno, adenosina y sildenafil. Esta disminución resultó significativa con los tres tipos de intervención; sin embargo, la provocada por el sildenafil (77.6 ± 22.4 mmHg basal vs 59.8 ± 21.9 mmHg con sildenafil,

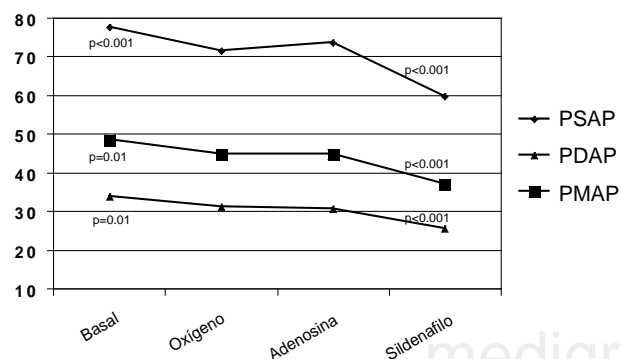


Figura 2. Comportamiento de las presiones pulmonares durante el cateterismo.

$p > 0.001$) fue significativamente mayor al compararse con la presión basal y con las reducciones inducidas por el oxígeno (71.5 ± 20.5 mmHg) y la adenosina (73.6 ± 22.4 mmHg). Este menoscabo supone 24.6% para la presión sistólica pulmonar, 27.2% para la diastólica y 25.4% para la presión arterial pulmonar media.

Las resistencias sistémicas mostraron cambios no significativos, mientras que las pulmonares se redujeron, en promedio, 200 dinas/seg ($p < 0.001$), como se aprecia en la figura 3. El gasto y el índice cardíacos no experimentaron cambios significativos, aunque ambos mejoraron (figura 4).

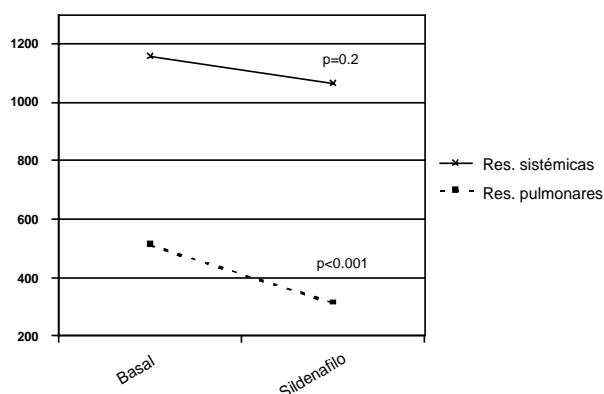


Figura 3. Comportamiento de las resistencias sistémicas y pulmonares durante el cateterismo.

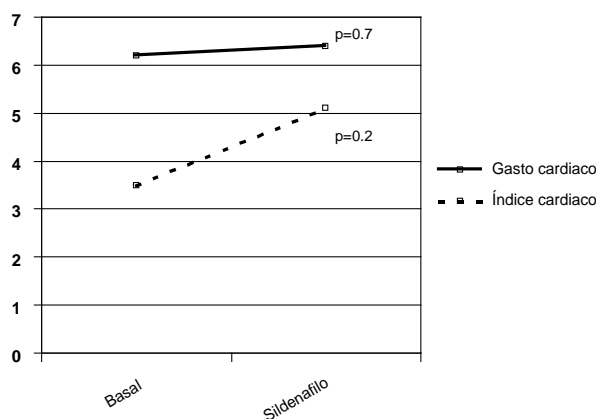


Figura 4. Comportamiento del gasto e índice cardíaco.

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial pulmonar tiene diversos orígenes y la respuesta al tratamiento depende, en buena medida, de ellos.^{6,7} En esta serie se encontró que los pacientes tenían este padecimiento por diversas causas, sobre todo reumatológicas, lo que se debe tal vez a las características del hospital; sin embargo, hubo al menos dos casos de hipertensión arterial pulmonar primaria: uno con síndrome de hipertensión portopulmonar y otro con tromboembolismo crónico.

En la mayor parte de los casos las pruebas paraclínicas, exceptuando el ecocardiograma, no proporcionan información claramente diagnóstica, por lo que la historia clínica y la exploración física siguen siendo la referencia más importante en la sospecha de esta enfermedad.⁷ Las presiones calculadas por ecocardiograma fueron muy similares a las medidas directas con catéter cuando se trató de casos con hipertensión arterial pulmonar aguda.

En la actualidad existen varios tratamientos para esta enfermedad. Inicialmente, el oxígeno era la única opción antes del trasplante pulmonar, pero después se demostró que la anticoagulación oral sola incrementaba la supervivencia, debido a que una causa de progresión de la enfermedad eran los episodios trombóticos. Las altas dosis de bloqueadores de calcio antagonistas dan como resultado una supervivencia superior al 90% a los cinco años, siempre y cuando la prueba farmacológica aguda genere una respuesta positiva, pero sólo 10 a 15% de los pacientes la tienen.^{7,8}

El epoprostenol endovenoso ha mejorado la capacidad física y los parámetros hemodinámicos, lo que se relaciona con incremento de la supervivencia.⁸ Se han usado sustancias derivadas del mismo, como treprostinol, beraprost e iloprost. Los tres medicamentos optimizan la clase funcional y la capacidad de esfuerzo; sin embargo, es complejo establecer una dosificación, además de que implica el uso de bombas de infusión, la administración subcutánea repetida o incluso 6 a 9 sesiones de inhalaciones al día. Asimismo, estos fármacos se han estudiado esencialmente en la hipertensión pulmonar primaria y se tiene poca experiencia en causas secundarias.

En la actualidad se analizan las posibilidades de los bloqueadores de endotelinas, como el bosentán. Los pacientes con hipertensión pulmonar primaria experimentan una elevación de estas sustancias en el plasma, y se ha demostrado que los bloqueadores de endotelina A y B mejoran objetivamente la clase funcional, como se aprecia en la prueba de caminata de seis minutos. El grado de mejoría (disminución de hasta 30% en la presión pulmonar media) se correlaciona con la dosis de medicamento; sin embargo, las dosis altas provocan hepatopatía. El uso de óxido nítrico es otra opción, aunque se requiere equipo especial para la inhalación, lo que limita su uso fuera del ámbito hospitalario.

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 usado para la disfunción eréctil, que aumenta las concentraciones de GMP cíclico. La existencia de la fosfodiesterasa 5 en los pulmones permite suponer que dicho fármaco es útil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria; en algunas series ha producido una disminución cercana al 25% de las resistencias pulmonares.⁹⁻¹¹ Los hallazgos de este estudio corroboran dicha reducción originada por el fármaco mencionado. El descenso de la presión pulmonar con sildenafil es significativamente superior al inducido por el oxígeno y la adenosina, aunque éstos provocaron, a su vez, una disminución promedio también significativa respecto a la medición basal.

Un paciente con CREST experimentó una baja mínima de la hipertensión pulmonar primaria, lo que podría explicarse por el tiempo de evolución de su enfermedad y por los cambios crónicos en la vasculatura pulmonar; esto implicaría la existencia de resistencias fijas.¹²

La disminución de las resistencias pulmonares con una afección mínima de las resistencias sistémicas podría explicar la baja incidencia de síntomas causados por el sildenafil. Tal vez el uso continuo mejore la clase funcional sin dañar la presión arterial sistémica. En el mismo orden de ideas, la optimización del gasto cardíaco, y primordialmente del índice cardíaco, podría contribuir a evitar la hipotensión sistémica y a aliviar los síntomas de los pacientes en lo relativo nuevamente a la clase funcional, a condición de que el efecto farmacológico agudo persista durante su uso.

Una limitación importante del estudio es el reducido tamaño de la muestra; sin embargo, las mediciones de los cambios de presión con el oxígeno y la adenosina no muestran diferencias al compararse con los hallazgos de otras series mayores, y la cifra de reducción de la presión arterial pulmonar media con sildenafil se correlaciona con lo reportado en la literatura. Además, la diversidad de orígenes de la hipertensión pulmonar primaria puede considerarse como una falla metodológica; no obstante, la histopatología de las alteraciones pulmonares es muy similar a la de la hipertensión pulmonar primaria y permite ampliar las opciones de investigación de este problema.

El sildenafil es útil en el tratamiento agudo de la hipertensión pulmonar primaria, por lo que sería con-

veniente aumentar el tamaño de la muestra de estudio y evaluar su utilidad a largo plazo en los pacientes hipertensos pulmonares.

CONCLUSIONES

El sildenafil permite identificar a pacientes hipertensos pulmonares con capacidad de respuesta vasodilatadora durante el reto farmacológico agudo. Este medicamento disminuye de manera significativa las cifras de presión arterial pulmonar y las resistencias pulmonares, además de que mejora el índice cardiaco en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

REFERENCIAS

1. Rich S, Dantzker D, Ayres S, Bergofsky E, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-23.
2. Chatterjee K, de Marco T, Alpert J. Pulmonary hypertension. Hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002;162:1925-33.
3. Petitprez P, Brenot F, Azarian R, Parent F, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722-7.
4. Loyd J, Atkinson J, Pietra G, Virmani R, Newman J. Heterogeneity of pathologic lesions in familial primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):952-7.
5. Graziano F, Friedman L, Grossman J. Pulmonary hypertension in a patient with mixed connective tissue disease: clinical and pathologic findings, and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1(3):215.
6. Rubin L. Therapy of pulmonary hypertension: targeting pathogenic mechanisms with selective treatment delivery. *Crit Care Med* 2001;29(5):13-14.
7. Sáenz C, Sánchez V, Velázquez M, Tello de Meneses R, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:194-210.
8. Galié N, Manes A, Branzi A. Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45(3):213-21.
9. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2000;343:1342.
10. Carroll W, Dillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Childhood* 2003;88(9):827-8.
11. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Yamashita K, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharm Therap* 2002;71(5):398-402.
12. Fagan K, Badesch D. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Progr Cardiovasc Dis* 2002;45(3):225-34.